

# Генетика муковисцидоза, основные термины и понятия

Насыхова Ю.А., Иващенко Т.Э.

Лаборатория пренатальной диагностики  
НИИ Акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта

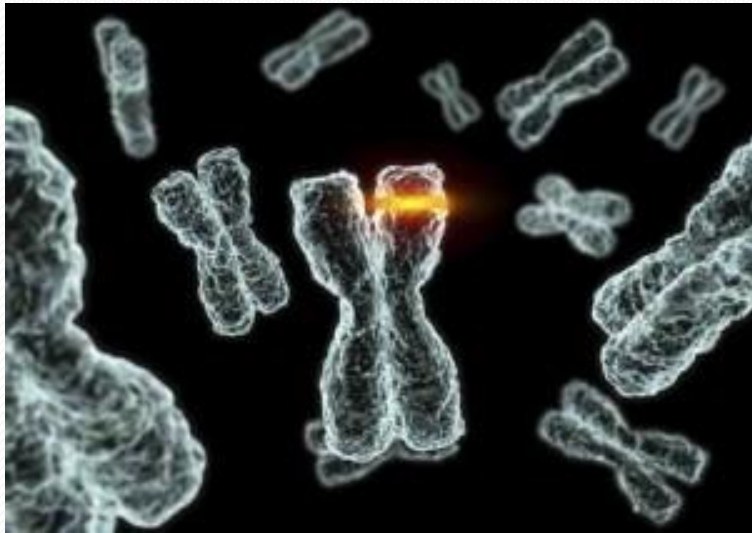
# Муковисцидоз -

- Самое частое моногенное заболевание
- Заболевание обусловлено мутациями в гене *CFTR*
- В основе патогенеза лежит системное поражение экзокринных желез, жизненно важных органов и систем
- Частота – 1:2-2,5 тыс. новорожденных в среднем в странах Европы и Северной Америки.  
Частота в РФ – 1: 7 тыс. новорожденных

Что такое муковисцидоз с точки зрения молекулярной биологии и генетики?



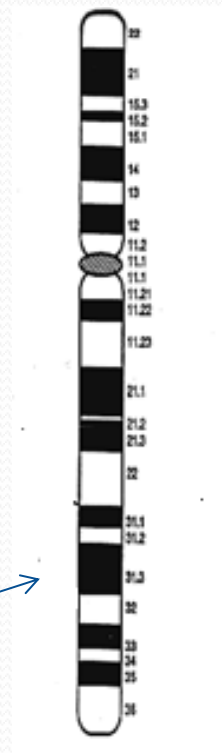
Заболевание муковисцидоз обусловлено мутациями в гене *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)



- Известны почти 2000 тысячи мутаций
- Мутации различаются по механизму, клиническому проявлению и лечению

- Мутации гена *CFTR* приводят к развитию муковисцидоза
- Ген *CFTR* расположен на хромосоме 7
- Включает 27 кодирующих участков (экзонов)

Хромосома 7



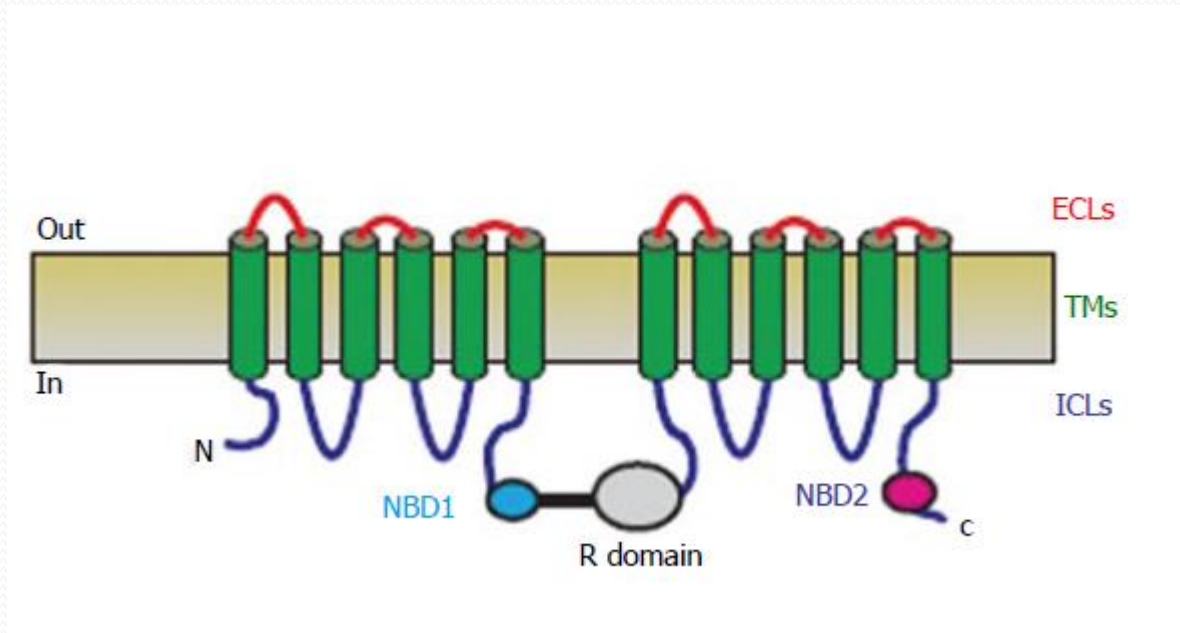
Ген *CFTR*

Схема гена *CFTR*

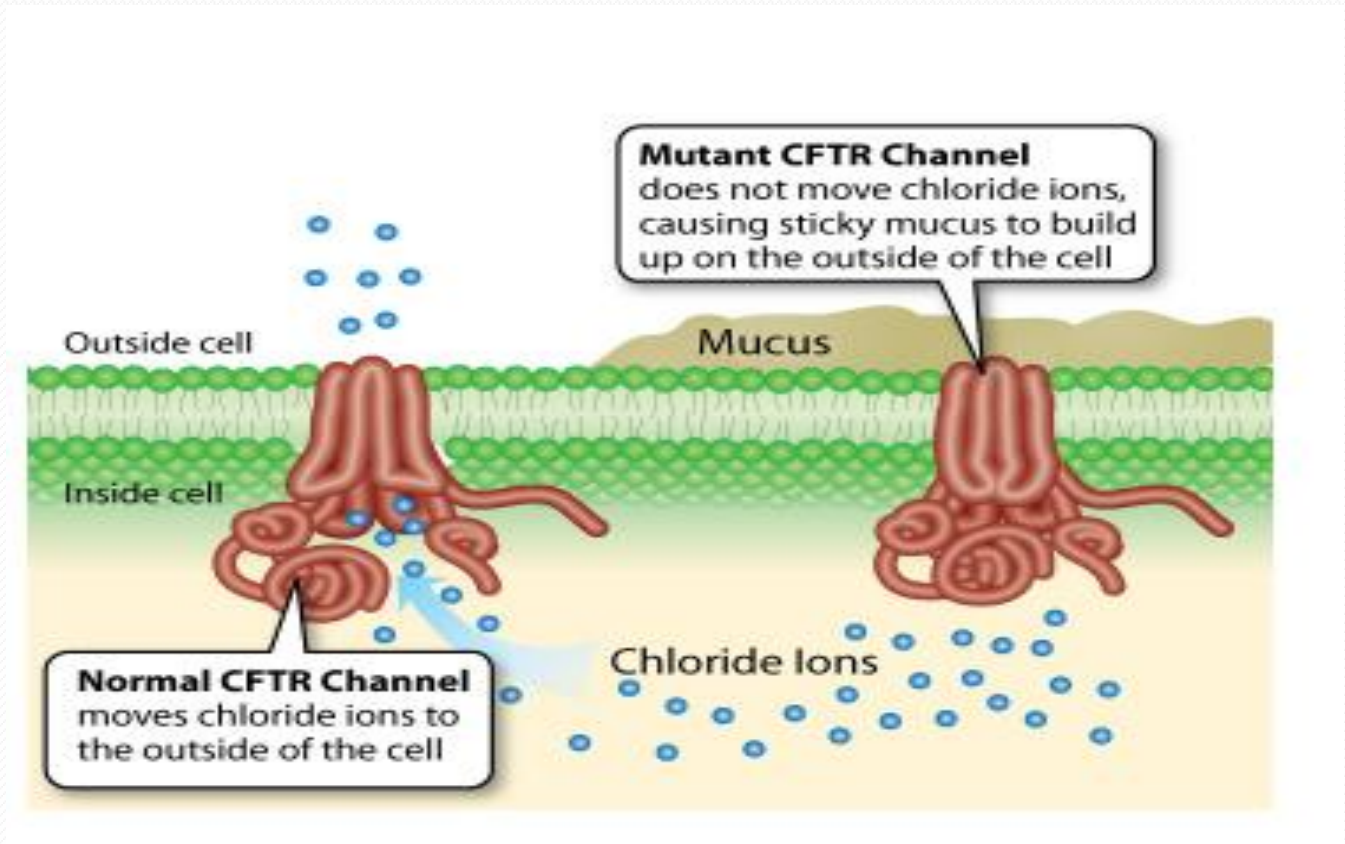


# Белок CFTR, строение и функции

- Ген *CFTR* кодирует белок CFTR, который является ионным каналом
- Функцией белка является проведение ионов ( $K^+$  и  $Cl^-$ ) из клетки наружу и наоборот в клетку



# Мутации гена *CFTR* нарушают работу ионных каналов

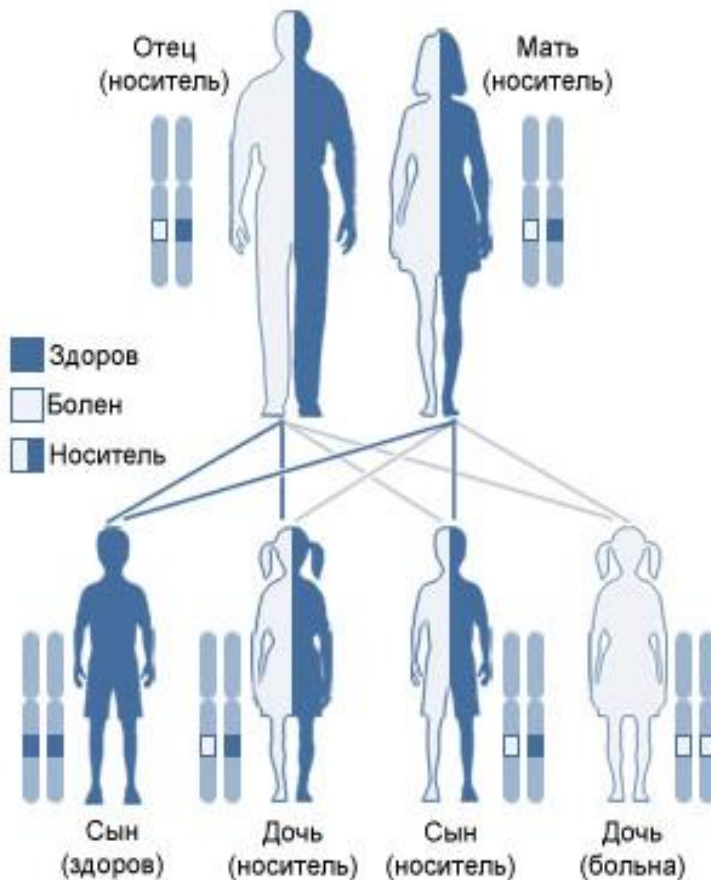


# Что важно знать:

- Заболевание развивается при наличии 2 мутаций (на каждой из гомологичных хромосом)
- Носитель заболевания – имеет одну мутацию, поражена одна из хромосом
- Как правило, носитель не имеет проявлений заболевания

# Муковисцидоз – наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования

## Аутосомно-рецессивное наследование



U.S. National Library of Medicine

У супружеской пары, носителей мутаций гена *CFTR*, вероятность рождения:

Здоровый ребенок – 25%

Ребенок с муковисцидозом – 25%

Носитель мутации гена *CFTR* – 50%

# Наследование мутаций муковисцидоза в нескольких поколениях семьи



Здоровый



Носитель



Больной

## Если в семье родился ребенок с МВ:

- Необходимо обратиться на консультацию к врачу-генетику
- Определить, что это за мутация и провести исследование у ближайших родственников (братья-сестры ребенка с МВ, тети-дяди и т.д.)
- Проследить наследование мутации

# Как генетики ищут мутации:



Получение биологического материала (венозная кровь, буккальный эпителий, ворсины плаценты и тд)



Выделение генетического материала (ДНК)



Молекулярно-биологические исследования

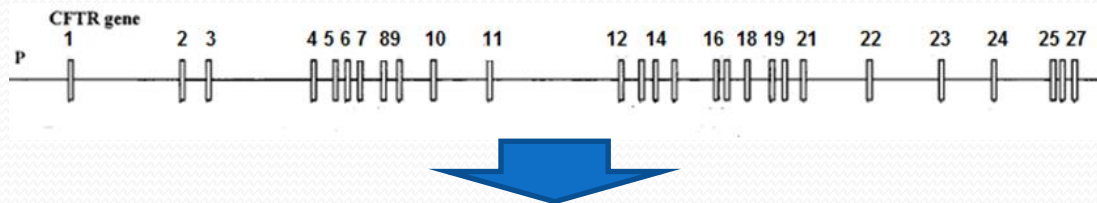
Анализ распространенных мутаций гена *CFTR*

Секвенирование гена *CFTR*

Анализ протяженных делеций/инсерций

# Анализ распространенных мутаций гена *CFTR*

Исследование известных и четко определенных мутаций гена *CFTR* (обычно 20-30), которое позволяет установить до 70% мутаций



Мутация 1



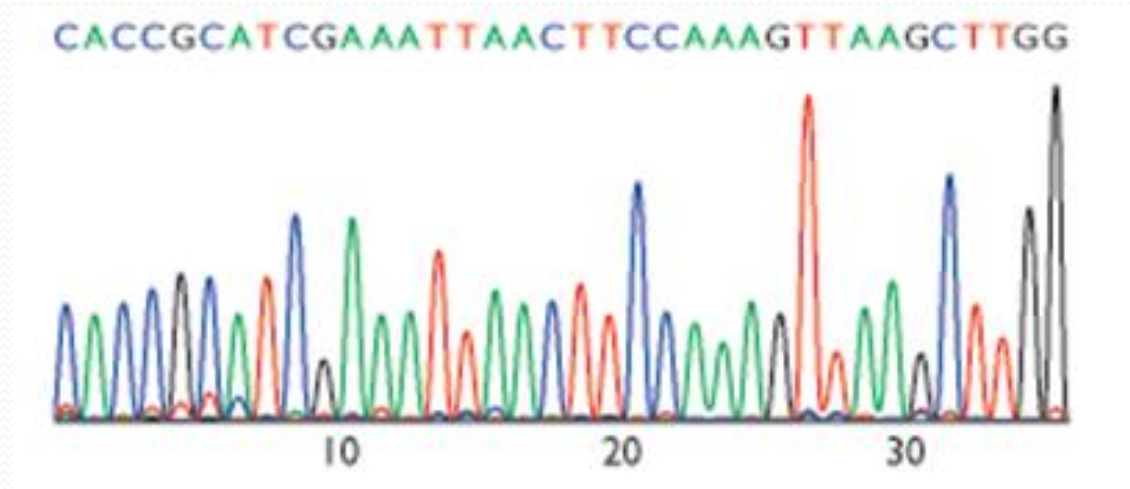
Мутация 2

```
ATGCCGTGTGGCATGACGCGTATAAATGCCGTGTGGCATGACGC
GTATAAATGCCGTGTGGCATGACGCGTATAAATGCCGTGTGGCA
TGACGCGTATAAAATGCCGTGTGGCATGACGCGTATAAATGCCGT
GTGGCATGACGCGTATAAATGCCGTGTGCGATGACGCGTATAAA
TGCCGTGTGGCATGACGCGTATAA
```

Мутация 3

Мутация 4

# Секвенирование гена CFTR – анализ последовательности гена CFTR



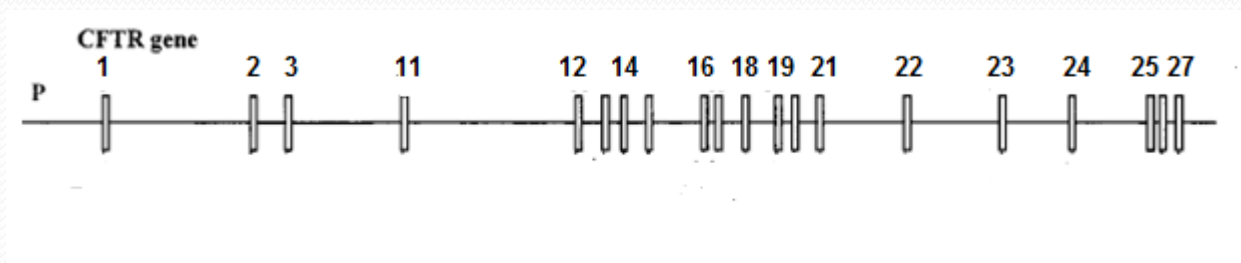
Исследуются все нуклеотиды, а не только определенные мутации

ATGCCGTGTGGCATGACGCGTATAAATGCCGTGTGGCATGACGCGTATAAA  
TGCCGTGTGGCATGACGCGTATAAATGCCGTGTGGCATGACGCGTATAAAT  
GCCGTGTGGCATGACGCGTATAAATGCCGTGTGGCATGACGCGTATAAATG  
CCGTGTGGCATGACGCGTATAAATGCCGTGTGGCATGACGCGTATAA

# Анализ протяженных делеций/инсерций гена *CFTR*

Определение выпадения или вставки большого по размеру фрагмента ДНК

## CFTR40kdel



## Оптимальный порядок проведения исследований гена *CFTR*:

1 Этап.

Поиск распространенных мутаций в гене *CFTR*

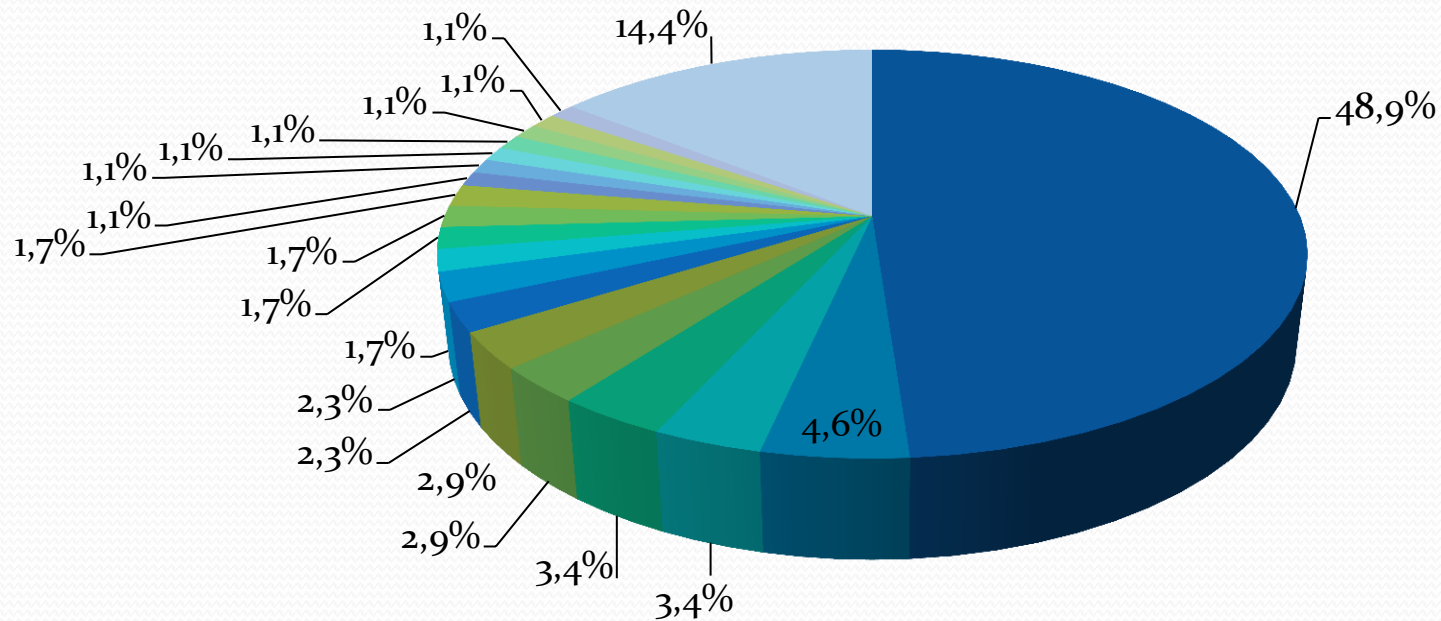
2. Этап.

Секвенирование гена *CFTR*

3. Этап.

Анализ протяженных делеций/инсерций

# Распределение мутаций гена *CFTR* у пациентов МВ г. Санкт-Петербурга



- p.Phe508del (delF508)
- c.54-5940\_273+10250del21kb (CFTRdele2, 3)
- p.Asn1303Lys(N1303K)
- p.Arg334Trp (R334W)
- c.2052\_2053insA(2184insA)
- p.Gly542X (G542X)
- c.1545\_1546delTA(1677delTA)
- c.262\_263delTT(394delTT)
- p.Ser1196X (S1196X)
- p.Ser945Leu(S945L)

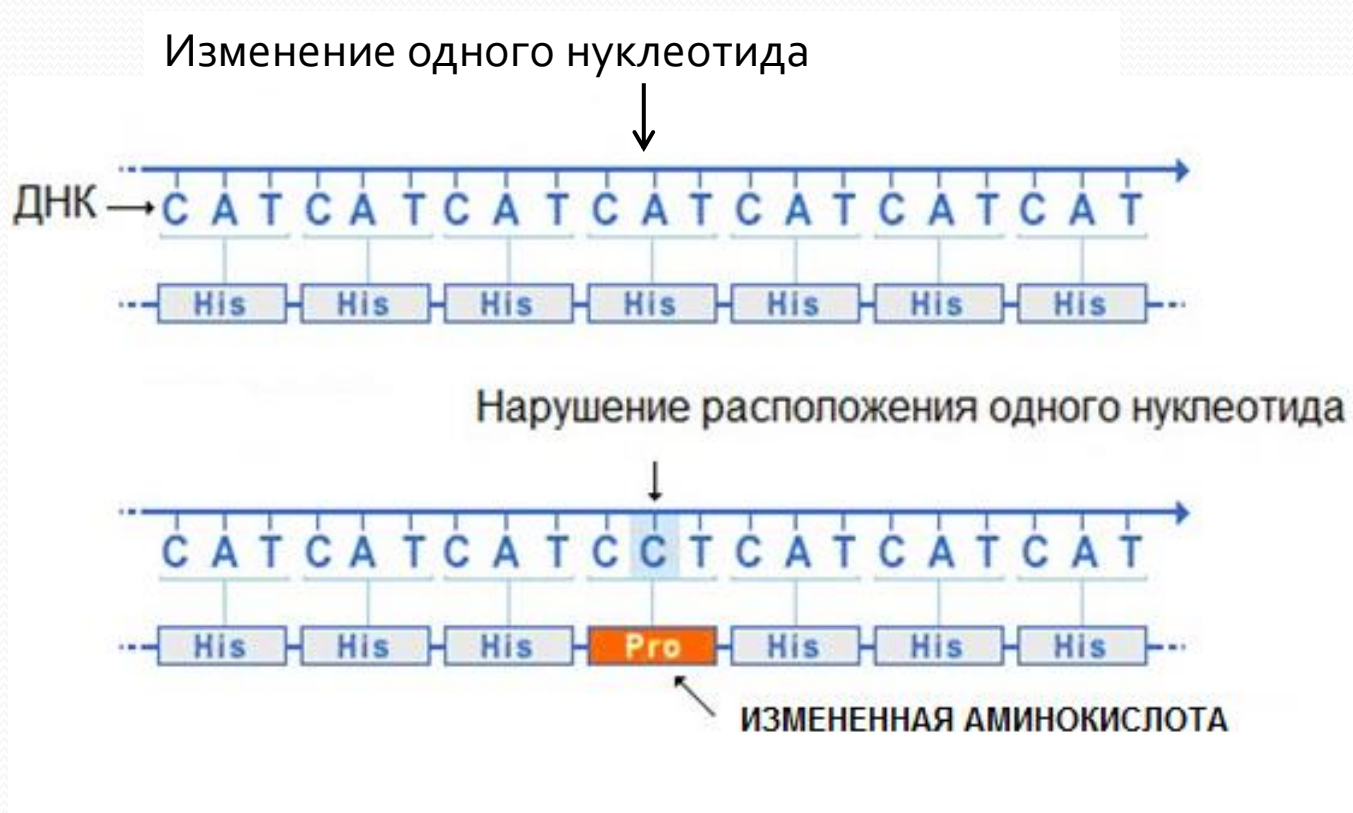
- un
- c.2012delT(2143delT)
- c.3717+12191C>T (3849+10kb C>T)
- p.Trp1282Arg(W1282R)
- p.Glu92Lys (E92K)
- c.3691delT(3821delT)
- 489+1G>T (621+1G->T)
- p.Trp1282X (W1282X)
- p.Glu217Gly (E217G)
- минорные мутации

## Мутации в гене *CFTR*

- Миссенс-мутации
- Нонсенс – мутации
- Мутации сайта сплайсинга
- Делеции/инсерции
- Протяженные делеции/инсерции гена
- Полиморфизм

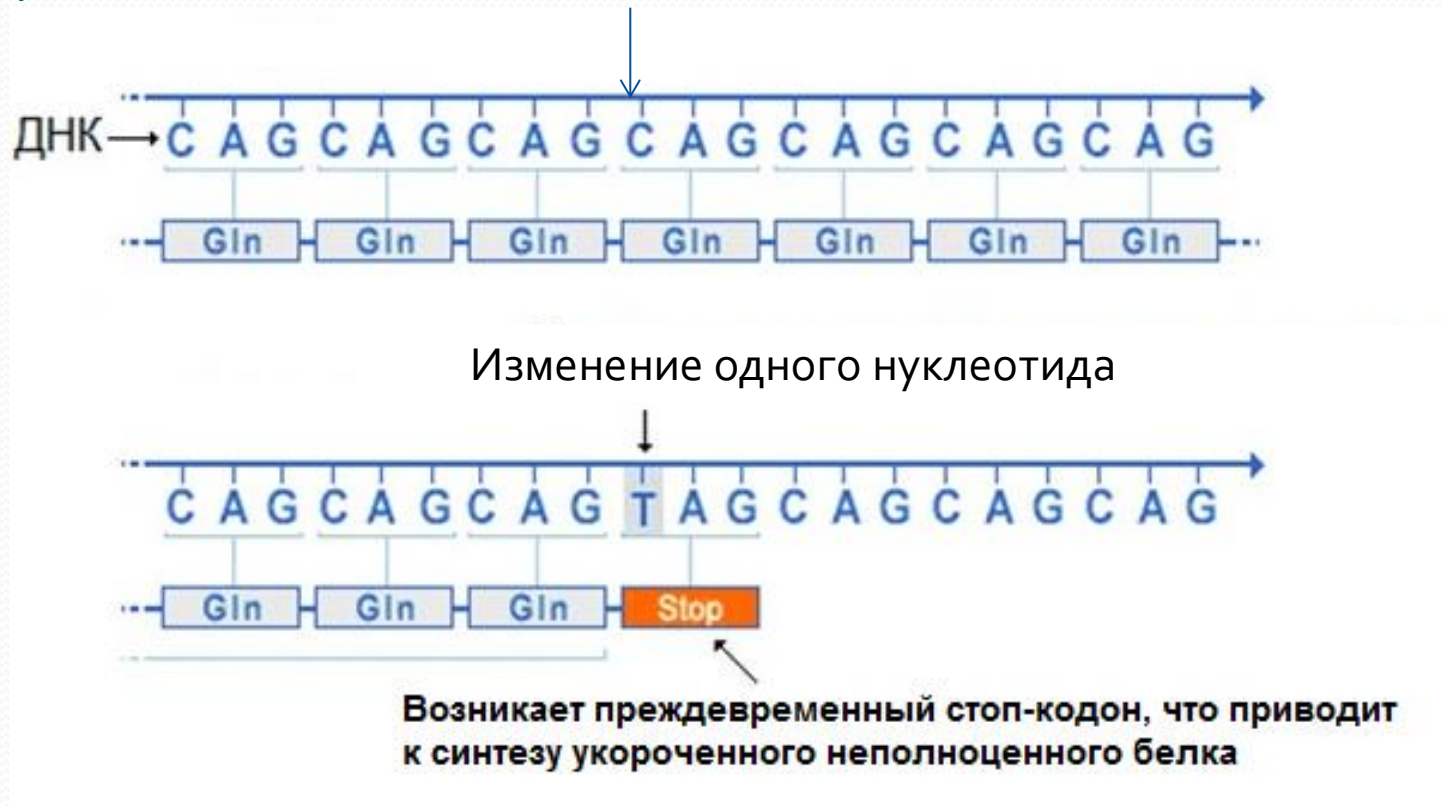
# 1. Миссенс–мутации

Однонуклеотидные мутации, приводящие к замене аминокислоты в белке



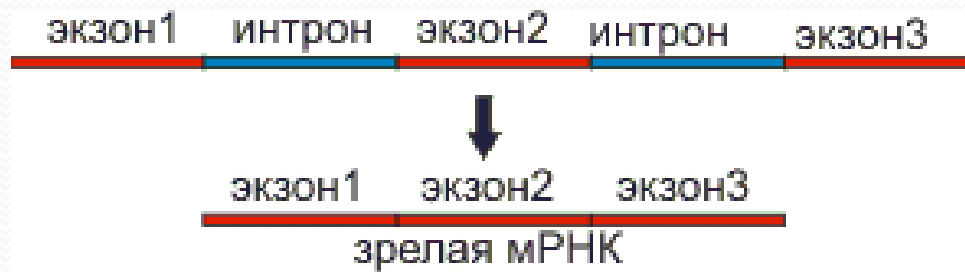
## 2. Нонсенс-мутации

Однонуклеотидные замены, приводящие к возникновению преждевременного терминирующего кодона, который прекращает синтез белка

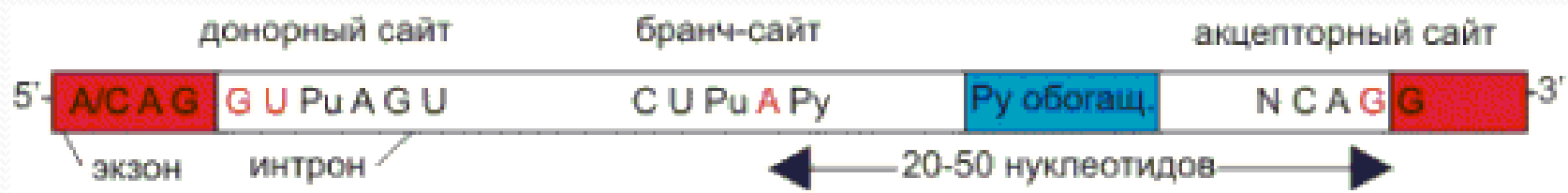


### 3. Сплайсинговые мутации

Сплайсинг – нарушения процесс вырезания интронов



Общая схема сплайсинга



## 4. Мутации со сдвигом рамки считывания и мутации без сдвига рамки считывания

Делеция – потеря определенного участка нуклеотидной последовательности

Инсерция – вставка некоторого участка нуклеотидной последовательности



Делеция T\*

Делеция TCT\*\*

Мутантная ДНК	GAA-GAC-TGT-CTG-GA
Мутантный белок	Лей – Лей - Тре- Асп-

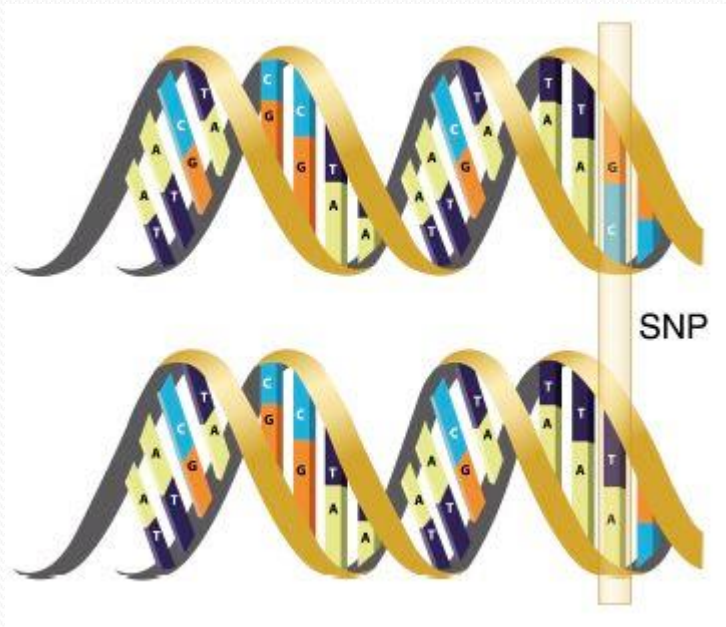
Мутантная ДНК	GAA-TGA-CTG-GGA
Мутантный белок	Лей-Тре-Асп-Про

Делеция со сдвигом рамки считывания

Делеция без сдвига рамки считывания

## 5.Полиморфизм гена CFTR

Под полиморфизмом (или полиморфными вариантами) понимают генетические изменения, которые не оказывают существенного влияния на функции гена.



273+165delA	Интрон 4
869 +11C/T	Интрон 7
1766-136 T/C	Интрон 13

## Почему мутации обнаруживаются не всегда после генетических исследований?

- Мутации могут быть в некодирующих участках гена *CFTR* (интронах), которые мы не исследуем
- Альтернативный сплайсинг
- Гены-модификаторы могут влиять на развитие заболевания
- Полиморфизм генов может оказывать влияние на развитие заболевания



Clinical and  
Functional  
Translation  
of CFTR



## Quick Links

Home

[Start Here to Search](#)

How to Use This Website

Search Mutation Database

Links

FAQs

Glossary

CFTR2 Mutation List History

CFTR2 Contributors

CFTR2 Team

## Tools

Take CFTR2 Survey

CFTR2 Progress Report

## Site Settings

Scientific/medical view

**How can  
you help  
us improve  
the web site**



The CFTR2 project is partially supported by Grant Number 5R37DK044003 from the National Institute of Digestive, Diabetes and

### Welcome to the **C**linical and **F**unctional **T**ranslation of CFTR (CFTR2) website

CFTR2 is a website designed to provide information about specific cystic fibrosis (CF) mutations to patients, researchers, and the general public. For each mutation included in the database, the website will provide information about:

- Whether the mutation causes cystic fibrosis when combined with another CF-causing mutation, and
- Information about the sweat chloride, lung function, pancreatic status, and pseudomonas infection rates in patients in the CFTR2 database with this mutation.

Information on the CFTR2 website is being updated as further analysis is completed. The most up-to-date clinical information and results of functional testing are available on individual mutation pages. For a complete list of CFTR2 mutations and their characterizations, please visit CFTR2 Mutation List History (available under the Quick Links menu)

The CFTR2 project has recently undergone an update, increasing the number of patient included from ~35,000 to over 88,000 patients from 41 countries around the world. Clinical data for specific CFTR mutations may have changed slightly with this update. Additional mutations are also now available for search. Additional mutations and any mutation characterization updates can be viewed under "CFTR2 Mutation List History" in QuickLinks menu.

## ? How to use this website

### ? Helpful Information:

collapse all | -

+ expand all

- How is cystic fibrosis inherited? [read more](#)

- What is CFTR2 ?

- CFTR2 is a website that uses information from the 88,000 patients in the CFTR2 database to provide clinical information about **specific CFTR mutations** to researchers, patients with cystic fibrosis, and their families. (For more information, see "How was CFTR2 developed?" below.)
- This website provides information about what is currently known about:
  - the clinical signs and symptoms associated with specific CFTR mutations (what this means for patients in the CFTR2 database with a particular mutation), and
  - the different mechanisms by which disease-causing mutations cause disease (laboratory-based experiments to help us understand how different CFTR mutations cause CF).

The website allows users to search for information about specific CFTR mutations.

- The information about groups of patients contained in this web site should not be used to predict the clinical course of



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**